

# 蛋白非結合型を中心とする抗てんかん薬血中濃度の研究

## 第1報 各抗てんかん薬の蛋白非結合率について

川崎医科大学 精神科学教室 (指導: 渡辺昌祐教授)

小林 建太郎

(昭和58年2月16日受付)

## A Study on Plasma Concentration of Antiepileptic Drugs, with special reference to Unbound Form

### Part 1. Unbound Form Rate of Antiepileptic Drug

Kentaro Kobayashi

Department of Psychiatry, Kawasaki Medical School

(Accepted on Feb. 16, 1982)

抗てんかん薬のうち Phenobarbital (PB), Phenytoin (PHT), Primidone (PMD), Carbamazepine (CBZ), Sodium Valproate (SV) を服用中の肝腎疾患を有しない成人 81 名を対象に, Ultrafree® による限外濾過を用い, 酵素免疫法 EMIT® により抗てんかん薬血漿総濃度と蛋白非結合型濃度の測定を行ない以下の結果を得た.

1) 血漿総濃度分布をいわゆる有効血中濃度域と比較すると, PB・PMD・CBZ では 60% 以上が有効濃度域に属していたが, PHT・SV はそれぞれ 11%, 23% にすぎなかった.

2) 5 種の抗てんかん薬の血漿総濃度と蛋白非結合型濃度は高い相関を示し, 平均蛋白非結合率は PB が  $55.4 \pm 5.33\%$ , PHT が  $8.5 \pm 1.40\%$ , PMD が  $75.3 \pm 3.62\%$ , CBZ が  $14.7 \pm 2.47\%$ , SV が  $12.5 \pm 3.23\%$  という固有の値を示した.

3) PB・PHT・PMD・CBZ においては蛋白非結合率と血漿アルブミン濃度との間には相関は認められなかった.

Plasma concentration of phenobarbital (PB), phenytoin (PHT), primidone (PMD), carbamazepine (CBZ) and sodium valproate (SV) from 81 adult patients who had no disease of the liver and kidney were determined by enzyme immunoassay technique (EMIT®). The total concentration was first determined and protein free plasma water was then obtained by the Ultrafree® ultrafiltration for determination of the unbound form concentration. Results were as follows.

1) The distribution of total concentration was compared with the so-called effective serum level: above 60% of PB, PMD and CBZ were in the range of effective level, but only 11% of PHT and 23% of SV fell within this range.

2) There was a strong correlation between the total concentration of these five kinds of antiepileptic drugs and the unbound form concentration. The

unbound form rate was varied from one drug to another, with  $55.4 \pm 5.33\%$  in PB,  $8.5 \pm 1.40\%$  in PHT,  $75.3 \pm 3.62\%$  in PMD,  $14.7 \pm 2.47\%$  in CBZ and  $12.5 \pm 3.23\%$  in SV.

3) There was no correlation between the unbound form rate and plasma albumin level in PB, PHT, PMD and CBZ.

## I 諸 言

抗てんかん薬は向精神薬の中にあつて、その血中濃度が最も臨床に应用されている薬剤で、実際リチウムとともに保険においても点数化されている。抗てんかん薬の多くは血中では  $\mu\text{g/ml}$  というオーダーで検出され比較的測定が容易なうえ、治療有効濃度域が狭く容易に中毒症状を呈しやすく、さらには何年何十年といった長期にわたる服薬が必要となるケースが多いため血中濃度に関する研究が進んでいる。

ここ10年来の抗てんかん薬血中濃度測定法の進歩に伴い、血中濃度に関しては有効濃度の下限と薬物相互作用の問題を除いてはすでにいくつかの感もある<sup>1)</sup>が、従来報告されてきた血中濃度の多くが蛋白結合型と非結合型を合わせた血中総濃度を用いており Fig. 1 に示す

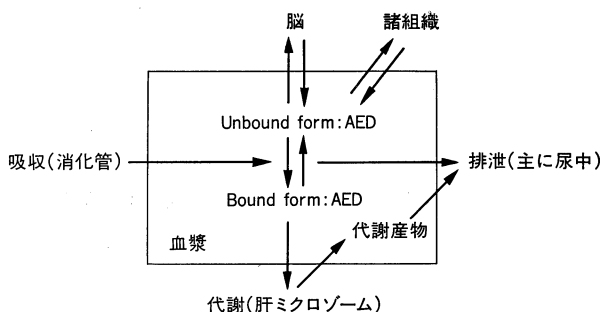


Fig. 1. Pharmacokinetics of antiepileptic drugs (AED) in human body

如く receptor sites に到着し薬理活性を示すのか非結合型の薬物であることを考えると、蛋白非結合型抗てんかん薬の測定が薬物療法を行ううえでより重要となってくる。

今回著者は、蛋白非結合型各種抗てんかん薬血中濃度測定の意義を明らかにするため、Phenobarbital (以下 PB と略す)、Phenytoin (以

下 PHT と略す)、Primidone (以下 PMD と略す)、Carbamazepine (以下 CBZ と略す)、Sodium Valproate (以下 SV と略す) の血漿総濃度と蛋白非結合型濃度を多症例で横断的に測定し、各抗てんかん薬ごとの両濃度の分布、蛋白非結合率、血漿アルブミン濃度の影響を検討し、若干の文献的考察を加え報告を行なう。

## II 対象と方法

測定対象は川崎医科大学附属病院精神科および関係病院へ昭和56年5月から昭和57年8月までの期間に入院もしくは通院中の81名(男性48名、女性33名)で、抗てんかん薬のうちPB・PHT・PMD・CBZ・SVのいずれか1剤以上を投与され同一処方1ヵ月以上続けられていた。対象者は17歳から64歳まで平均29.0歳の成人で、いずれも肝・腎障害の合併症は認めなかった。同一対象者で2回以上の測定が行なわれた際は、最終測定結果を採用した。

朝服薬前にヘパリン添加注射器にて採血を4~5ml施行し、血漿分離後0.5mlを総濃度測定用とし、残り2mlを用いて限外濾過を行なった。限外濾過は採血後24時間以内にUltrafree®を使用し、蛋白フリーの血漿水0.2mlを得た。検体は測定まで4°Cで冷蔵保存した。

朝服薬前にヘパリン添加注射器にて採血を4~5ml施行し、血漿分離後0.5mlを総濃度測定用とし、残り2mlを用いて限外濾過を行なった。限外濾過は採血後24時間以内にUltrafree®を使用し、蛋白フリーの血漿水0.2mlを得た。検体は測定まで4°Cで冷蔵保存した。

抗てんかん薬濃度測定には homogeneous enzyme immunoassay の一方である Enzyme Multiplied Immunoassay Technique (EMIT®) を用い、血漿および血漿水 50  $\mu\text{l}$  を 0.055 M Tris-HCl 緩衝液で 36 倍に希釈し、試薬 A (特定の抗てんかん薬に対する抗体、基質として glucose-6-phosphate, 補酵素として NAD を含有) 50  $\mu\text{l}$  と緩衝液 250  $\mu\text{l}$  を合わせたものを加え、さらに試薬 B (目標

抗てんかん薬と結合した glucose-6-phosphate dehydrogenase を含有) 50  $\mu$ l と緩衝液 250  $\mu$ l を加え, ただちにフローセルに入れて 30°C で反応させ 15 秒の遅延時間の後, 30 秒の反応時間で酵素活性の増減を NAD が NADH に変換されるときに生じる反応液の吸光度変化として読みとり, 既知濃度のコントロールから作成した検量線にあてはめ検体濃度を測定した。

測定は採血後 1 週間以内に行ない, 二重測定で平均値を用い, 36 倍希釈で濃度測定不能であった検体については 6 倍希釈で測定後結果を 1/6 とした。

### III 結 果

#### 1. 総濃度, 蛋白非結合型濃度分布

具体的な血漿総濃度と蛋白非結合型濃度の測定値分布を各抗てんかん薬ごとに Fig. 2~6 に示した。総濃度については従来言われているいわゆる有効血中濃度域を図示した。

PB では総濃度で 10~20  $\mu$ g/ml に全検体の約 50%, 蛋白非結合型濃度では 5~15  $\mu$ g/ml に約 80% がはいっていた。

PHT では低濃度を示す検体が多く, 総濃度で 3  $\mu$ g/ml 未満が全体の約 80% を占め, 蛋白非結合型濃度も 1  $\mu$ g/ml 以上であったのは 57 例中わずか 1 例であった。

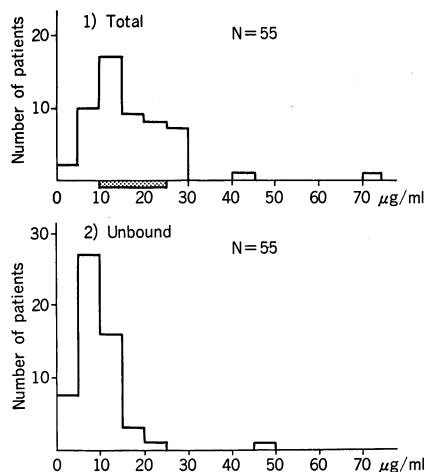


Fig. 2. Frequency distribution of plasma PB concentration

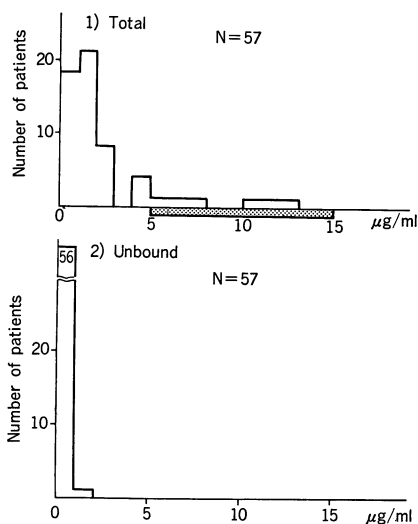


Fig. 3. Frequency distribution of plasma PHT concentration

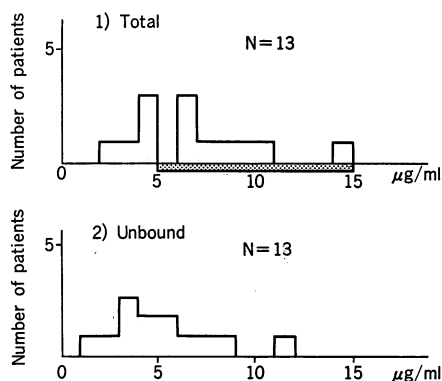


Fig. 4. Frequency distribution of plasma PMD concentration

PMD では総濃度が 5  $\mu$ g/ml, 蛋白非結合型濃度が 3  $\mu$ g/ml 前後に幅広い分布を示した。

CBZ でも総濃度は 1~7  $\mu$ g/ml に幅広い分布がみられたが, 蛋白非結合型濃度は 1  $\mu$ g/ml 未満が全体の約 80% を占めた。

SV では総濃度は 20~40  $\mu$ g/ml にはいる例が多く, 蛋白非結合型濃度は全例が 10  $\mu$ g/ml 未満であった。

血漿総濃度分布を各抗てんかん薬のいわゆる有効血中濃度域 (PB: 10~25  $\mu$ g/ml, PHT: 5~15  $\mu$ g/ml, PMD: 5~15  $\mu$ g/ml, CBZ: 3~8  $\mu$ g/ml, SV: 50~100  $\mu$ g/ml) と比較すると,

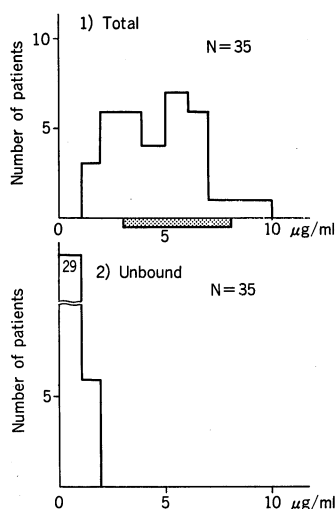


Fig. 5. Frequency distribution of plasma CBZ concentration

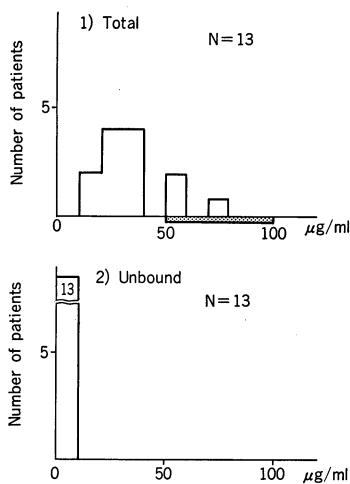


Fig. 6. Frequency distribution of plasma SV concentration

PB・PMD・CBZ はそれぞれ 62, 62, 69% が有効濃度域内にはいていたが, PHT・SV ではそれぞれ 11, 23% にすぎず低濃度を示した例が多数を占めた。

## 2. 各抗てんかん薬の蛋白非結合率

PB・PHT・PMD・CBZ・SV の血漿総濃度と蛋白非結合型濃度の関連は Table 1, Fig. 7 に示す如く; 両濃度間には高い相関性が認められ, 相関係数( $r$ )はそれぞれ, 0.982, 0.929, 0.997, 0.926, 0.828 で SV を除いた 4 剤では 0.1% の危険率で有意な相関を示し, SV も 0.5

Table 1. Correlation between total and unbound plasma concentration

		regression line	$r$	$p$
PB	$N=55$	$y=0.63x-1.31$	0.982	$p<0.001$
PHT	$N=10$	$y=0.09x-0.02$	0.929	$p<0.001$
PMD	$N=13$	$y=0.80x-0.29$	0.997	$p<0.001$
CBZ	$N=35$	$y=0.16x-0.04$	0.926	$p<0.001$
SV	$N=13$	$y=0.12x+0.32$	0.828	$p<0.005$

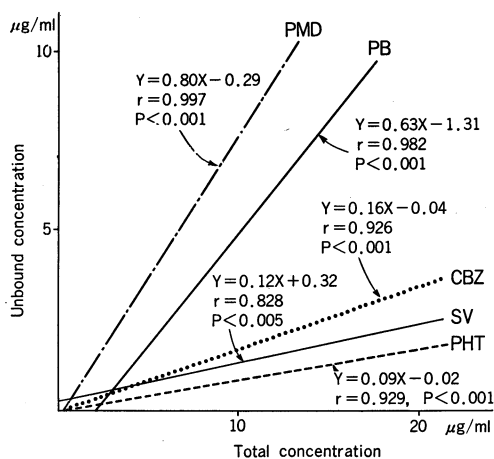


Fig. 7. Correlation between total and unbound plasma concentration

%の危険率では相関が認められた。なお PHT の例数が 10 例と少なかったのは蛋白非結合型濃度が 47 例において EMIT® の測定下限値 (0.4 µg/ml) を下まわり測定不能であった旨による。

各抗てんかん薬ごとに蛋白非結合率の度数分布を表わすと Fig. 8 に示す如く, PB では 50%

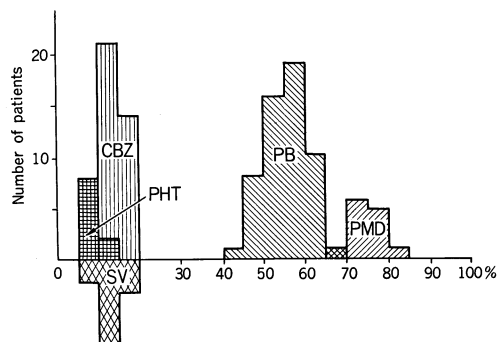


Fig. 8. Frequency distribution of per cent unbound antiepileptic drugs

台, PHT では5~10%, PMD では70%台, CBZ では10%台, SV では10%台に集中しており, 各抗てんかん薬の蛋白非結合率の平均は, PBで $55.4 \pm 5.33\%$ , PHTで $8.5 \pm 1.40\%$ , PMDで $75.3 \pm 3.62\%$ , CBZで $14.7 \pm 2.47\%$ , SVで $12.5 \pm 3.23\%$ と各抗てんかん薬でそれぞれ固有の値を有し, 同一薬剤では蛋白非結合率はほぼ一定値を示した。

### 3. 蛋白非結合率と血漿アルブミン濃度

PB・PHT・PMD・CBZ・SVとも血漿中で結合する蛋白はアルブミンであるため, 血漿アルブミン濃度が蛋白非結合率に及ぼす影響を調べた。抗てんかん薬血中濃度測定時に同時に採血し, 血漿アルブミン濃度を測定した。血漿アルブミン濃度は全例とも $3.5 \text{ g/dl}$ 以上で正常域にあった。

PB・PHT・PMD・CBZについて血漿アルブミン濃度と蛋白非結合率との関係は Fig. 9

		regression line	r	p
PB	N=50	$Y = -0.91x + 59.37$	-0.067	n. s.
PHT	N=8	$Y = -0.22x + 9.23$	-0.092	n. s.
PMD	N=11	$Y = -1.14x + 81.37$	-0.171	n. s.
CBZ	N=24	$Y = -1.88x + 23.45$	-0.324	n. s.

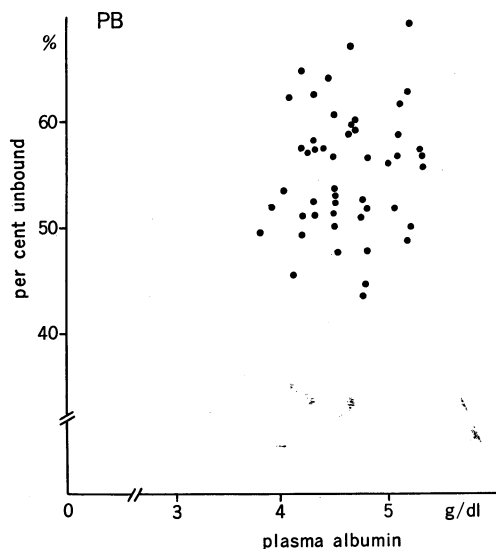


Fig. 9. Correlation between per cent unbound antiepileptic drugs and plasma albumin

に示す如く, PB・PHT・PMD・CBZの相関係数はそれぞれ, -0.067, -0.092, -0.171, -0.324と低く, Fig. 9にPBの場合を示したが4剤とも相関は認められなかった。

## IV 考 察

てんかんの薬物療法は発作病態に合わせた抗てんかん薬の選択から始まるが, 各個人に合わせた用量の決定, 長期にわたる規則正しい服薬, 定期的な受診による薬物の中毒症状の有無の検索にも注意が必要で, これらの情報を得るため抗てんかん薬の血中濃度測定は臨床上重要となっている。

Buchthal ら<sup>2)</sup>の指摘以来, 種々の抗てんかん薬について治療有効濃度の検索が行なわれ, 今日 PB・PHT・PMD・CBZ・SVの通常使用量に対する望ましい血中濃度はそれぞれ,  $10 \sim 25 \mu\text{g/ml}$ ,  $5 \sim 15 \mu\text{g/ml}$ ,  $5 \sim 15 \mu\text{g/ml}$ ,  $3 \sim 8 \mu\text{g/ml}$ ,  $50 \sim 100 \mu\text{g/ml}$ とする報告が多く, 多数例の横断的な平均値ながら1つの目標値と考えられている。今回の血漿総濃度測定の結果ではPB・PMD・CBZについては全対象者の60%以上が治療有効濃度域に属していたが, PHT・SVについては有効濃度域以下の例が70%以上を占めた。

PHT・SVに低濃度を示す例が多かったことについては, SVでは半減期が8~10時間と短いため血中濃度の日内推移が激しく, 今回の対象者は外来通院患者が多く採血を朝服薬前の午前10時~11時に行なっていることが多いため, 血中濃度は1日のうちでの通常の最低値をさらに下まわっているものと考えられ, SVのような半減期の短い抗てんかん薬血中濃度を問題にするには, 最終服薬から採血までの時間を厳重に考慮しておくことが必要と考えられた。PHTについて低濃度が多かったことに関しては, 今回の研究対象者のほとんどに多剤併用療法がなされ, 加えて発作コントロールが良好で減量中の例もあり, 1日投与量が $100 \text{ mg}$ の例が多く, PHT血中濃度が急上昇するといわれる投与量 $4 \text{ mg/kg/日}$ まで達していなかったた

めと考えられた。

PHT 服用者に低濃度が多いことは従来よく指摘されており、掛川ら<sup>3)</sup>は血中濃度を慎重にモニターした結果、PHT の血中レベルは年を追って低レベル (0~5  $\mu\text{g/ml}$ ) を示すものが減り、中等度レベル (10~25  $\mu\text{g/ml}$ ) を示すものが増加したとし、低濃度 PHT の有効性を否定的に報告しているが、中山ら<sup>4)</sup>は PHT の低レベル発作コントロール群の経験から極少量の PHT の有効性を示唆しており、清野<sup>5)</sup>も治療有効濃度域については、てんかん源性の強さ (severity) が関係しており個々の患者のもつてんかん源性の強弱、いいかえれば臨床発作の頻度により治療有効濃度が変化していくものとしている。治療有効濃度域、特にその下限については個別症例について設定されるべきであると考え、他剤併用療法がなされている症例では治療有効濃度を検討することは困難で、今後単剤療法の症例を対象に厳密な研究が必要と思われる。

抗てんかん薬血中濃度は各組織への移行率、生体内転換率および排泄率によって規定されるが、一般に治療にあたって用いられるのは血清もしくは血漿総濃度である。抗てんかん薬は血漿中では蛋白と可逆的に結合し、蛋白結合型 (Bound form) と非結合型 (Unbound form) の2つの状態で存在しており、薬物により固有の異なった割合で血漿蛋白と結合すると考えられている。そして、非結合型のみが血液脳関門を通過して receptor sites に到達し薬理活性を示し<sup>6)</sup>、結合型は reservoir としての役割を果たす<sup>7)</sup>とされている。このように蛋白非結合型抗てんかん薬は体内の作用部位における薬剤と平衡状態にあるとされ、てんかん発作の抑制ならびに副作用や中毒症状の発現により直接的に関与し、治療を行なっていくうえでは総濃度より重要な意味をもつ指標と考えられる。

しかし、蛋白非結合型薬剤の濃度測定は、蛋白結合型、非結合型の分離のため平衡透析などのように煩雑で長時間を要するため、臨床の実際においてこれを測定していくことは不可能に近い。これに代わるものとして蛋白量がほとん

ど問題とされない体液である唾液 (蛋白含量  $212 \pm 102 \text{ mg/dl}$ <sup>8)</sup>) および髄液 (10~40  $\text{mg/dl}$ <sup>9)</sup>) の濃度をもって蛋白非結合型濃度に代用しようとする研究が現在までさかんに行なわれてきた。実際、髄液濃度は蛋白非結合型濃度を反映しているという報告が多く<sup>10)11)12)</sup>、唾液においても薬物の種類によっては PH を考慮する必要がでてくるものの採取が容易であることもあって臨床応用が進んでいる。

今回著者は Ultrafree® を用いて限外濾過を行ない各抗てんかん薬の蛋白非結合率を多症例で横断的に検討した。同方法を用いた蛋白非結合型抗てんかん薬血中濃度に関する研究は報告されていない。現在までの平衡透析などを用いた蛋白非結合率に関しては、PB では Troupin ら<sup>11)</sup> は 49.8%, Gallagher ら<sup>13)</sup> は 43%, 鈴木ら<sup>14)</sup> は 48.39%, 兼子<sup>10)</sup> は 50.92% と 50% 前後という報告が多く、髄液移行率でも 46~53%<sup>10)11)12)</sup> と報告されている。今回の結果も 44.8~68.6% の範囲で 50% 台を示した例が多く、平均  $55.4 \pm 5.33\%$  とほぼ従来の報告値と一致していた。PHT については蛋白非結合率は平均して 10% 内外<sup>15)16)</sup> と報告されており、Lunde ら<sup>17)</sup> は正常人で 6~8%, てんかん患者で 5~8% とバラツキは小さかったとしているが、多くの報告ではバラツキが大きく、Booker ら<sup>18)</sup> は 20~22°C の室温下で限外濾過を用いた結果平均 9.4% としながらも、4~38% というバラツキの大きい成績を報告し、Viukari ら<sup>7)</sup> の成績も平均 10.7% であるが、4.9~31.4% と測定値の幅は大きく、鈴木ら<sup>14)</sup> も 8.4~35.1% と大きな個人差を報告している。今回の結果では 7.0~11.6% の範囲で平均  $8.5 \pm 1.40\%$  とバラツキは小さかった。髄・唾液の移行率では平均  $10 \pm 2\%$ <sup>10)11)12)</sup> でバラツキをほとんど認めないという報告が多く、PHT は髄・唾液内濃度によって蛋白非結合型濃度が代弁されうる<sup>12)</sup>といわれている。

PMD の蛋白非結合率に関しては従来の報告間で相異がみられ、兼子ら<sup>10)</sup>は 59%, McAuliffe ら<sup>19)</sup>は 66.4%, Troupin ら<sup>11)</sup>は 78.1%, Gallagher ら<sup>13)</sup>は 97%, あるいは PMD は蛋

白に結合していない<sup>20)</sup> など一貫しておらず, Francesco ら<sup>21)</sup> はその理由として, 半減期の個人差, 併用薬剤との関係, 最終服薬から採血までの時間的影響をあげている. 今回の結果は 68.2~82.1 % の範囲で 70 % 台にまとまっており平均蛋白非結合率も  $75.3 \pm 3.62$  % であった. 従来の報告では髄液移行率についても 50~102 %<sup>10)11)22)23)</sup> とまちまちで一定の見解に達していない.

CBZ の蛋白非結合率については Troupin ら<sup>11)</sup> は 33 %, 鈴木ら<sup>14)</sup> は 36 %, 兼子<sup>10)</sup> は 32 % と 30 % 台とする報告が多く, 髄液移行率も 20~30 %<sup>19)22)</sup> とされているが, 今回の結果は 10.7~19.6 % まで全例が 10 % 台を示し, 平均  $14.7 \pm 2.47$  % と従来の報告値より小さな値をとり, Meinardi<sup>24)</sup> の報告した髄液移行率 16.7 % に近かった. SV の蛋白非結合率は Gugler ら<sup>25)</sup>, Löscher ら<sup>26)</sup> の報告にみられるように 10 % 以下とするものが多いが, Eadie<sup>27)</sup> はその総説の中で SV の蛋白結合率は 84~90 % であろうと述べ, 髄液移行率についても木戸<sup>12)</sup> は  $8.0 \pm 1.0$  %, 武田ら<sup>28)</sup> は約 12 % と報告しており, 今回の結果は 7.3~18.7 % とややバラツキが大きかったものの平均  $12.5 \pm 3.23$  % で, 従来の報告値とほぼ一致していた.

以上, PB・PHT・PMD・CBZ・SV の蛋白非結合率を従来の報告と比較検討したところ, 平均値で CBZ が低値を示したことを除けば他の 4 剤は従来の文献にみられる成績と一致しており, 多くの報告が大きなバラツキを認め, その理由として鈴木ら<sup>14)</sup> は thyroxine や bilirubin などの生体産生物および併用している種々の抗てんかん薬の血清蛋白への結合に際して生じる競合, 血清蛋白量の相異をあげているのに対して, 今回の結果では SV を除く各抗てんかん薬蛋白非結合率の個人差は小さく, 各抗てんかん薬の推奨されるべき蛋白非結合型濃度域 (PB: 5~12  $\mu\text{g/ml}$ , PHT: 0.5~1.5  $\mu\text{g/ml}$ , PMD: 4~10  $\mu\text{g/ml}$ , CBZ: 0.6~1.5  $\mu\text{g/ml}$ , SV: 5~10  $\mu\text{g/ml}$ ) の設定も可能と考えられた.

CBZ の蛋白非結合率が従来の報告に比べ低

値をとったことについては, 全例が 10 % 台を示しバラツキの小さかったこと, Meinardi<sup>25)</sup> の髄液移行率と近接していることを考えると必ずしも測定手技に問題があるとはいえないものの, 結論を下すには平衡透析ないしは ultra-centrifugation 等の他の方法での測定値との比較が必要であると考えられた. しかし, Ultra-free® による限外濾過では採血量が 4 ml と比較的少量で済み, 一度に多検体の血漿水を短時間で得ることができ EMIT® との組み合わせにより少量の血漿水で蛋白非結合型濃度測定が可能となるなど手技が容易なうえ, 特殊な Millipore® membrane によりバインディングが極めて少なく蛋白結合型-非結合型薬物の平衡を乱すことなく, 分子量 4 万以上のものをカットし, アルブミンも 99 % 以上保持され, 従来の平衡透析で得られた測定値と極めて高い相関を示すといわれており臨床に十分応用できるものと思われる.

抗てんかん薬の血漿蛋白非結合率は必ずしも一定ではなく, 血漿アルブミン量, ビリルビン量などの内在性物質や加齢, 体温の微妙な変化などにより変動するといわれている. Porter ら<sup>16)</sup> は 25 名の PHT 服用者を対象に PHT の蛋白結合率と血清アルブミン濃度 (2.8~5.0 g/dl) との関係を調べ, 両者には高い相関 ( $r=0.825$ ,  $p<0.001$ ) を認め, Reidenberg ら<sup>29)</sup> も PHT のアルブミンとの結合は血清アルブミン濃度に相関し, 15 名の尿毒症患者では蛋白非結合率が 8~25 % であったのに対し正常者では 5.8~7.3 % であったと報告している. しかし, 今回の結果では PHT を含め 4 種の抗てんかん薬とも血漿アルブミン濃度と蛋白非結合率との間には相関を認めなかった. 相関が認められなかったことに関しては今回の対象者すべてが肝腎障害を有しておらず全例 3.5 g/dl 以上の血漿アルブミン濃度を示したことに起因したのと考えられ, Porter ら<sup>16)</sup> の報告でも血清アルブミン濃度 3.5 g/dl 未満の 7 例を除くと相関は低くなる傾向がみられた. 今回の結果より, 血漿アルブミン濃度が正常域ならばアルブミン濃度は抗てんかん薬血漿蛋白非結合率に大きな影響を与

えないと推測された。

蛋白非結合率を考えるうえでは併用薬剤の影響も考慮しておく必要があり、今回の対象者はほとんどに抗てんかん薬多剤併用療法がなされていた。併用薬剤の蛋白非結合率に及ぼす影響については、Lundeら<sup>17)</sup>が PHT について *in vitro* でのデーターを報告しており、Salicylic acid, Sulfisoxazole, Phenylbutazone など蛋白に対して親和性の強い薬物を併用すると PHT の蛋白結合が低下するとし、Brodie<sup>30)</sup> も酸性薬物たとえば Phenylbutazone, Sulfonamide, Coumarin, Anticoagulant, Salicylate はアルブミン分子に高度に結びつくため、これらの薬物と併用する場合は抗てんかん薬の蛋白非結合型濃度は非常に高くなるとしている。しかし、PB・CBZ など他の抗てんかん薬は PHT の蛋白結合にはほとんど影響を及ぼさない<sup>17)</sup> とし、

Schmidt ら<sup>31)</sup> も PHT・PB・PMD はそれぞれ併用してもとくに蛋白非結合型濃度には変化がみられないと述べ、今回の対象でも抗てんかん薬の併用の影響はそれほど問題にしないでよいものと考えられた。

PB・PHT・PMD・CBZ・SV 服用成人てんかん患者では、血漿アルブミン量、ビリルビン量に変動をきたすような肝腎疾患に罹患せず、蛋白結合率に影響をおよぼす薬剤を併用していない場合、抗てんかん薬血漿総濃度より蛋白非結合型濃度がほぼ推定可能と考えられた。

本論文の要旨は昭和56年10月、第7回西日本精神神経学会において発表した。

稿を終るにあたり御指導、御校閲を頂いた川崎医科大学精神科渡辺昌祐教授に謝意を表するとともに、本研究に御協力頂いた川崎医科大学精神科教員各位に感謝します。

## 文 献

- 1) 宮本侃治: 抗てんかん薬の血中濃度—体内濃度測定の意味と将来の問題点. 神経内科 16: 16—22, 1982
- 2) Buchthal, F., Svensmark, O. and Schiller, P. J.: Clinical and electroencephalographic correlation with serum levels of diphenylhydantoin. Arch. Neurol. 2: 624—630, 1960
- 3) 掛川紀夫, 宮越雅子, 鷺坂昌史, 清野昌一, 和田豊治: 抗てんかん薬の血中治療有効濃度の検再討. 精神薬療基金研究年報 11: 181—188, 1979
- 4) 中山和彦, 中川茂昭, 佐藤譲二, 笠原洋勇, 佐々木三男, 森 温理: てんかん患者における D.P.H. 低血中濃度群の臨床的研究. 精神薬療基金研究年報 12: 206—214, 1980
- 5) 清野昌一: 抗てんかん薬の治療有効濃度を如何に考えるか. 脳と発達 12: 148—152, 1980
- 6) Lund, L., Berlin, A. and Lunde, P. K. M.: Plasma protein binding of diphenylhydantoin in patients with epilepsy.: Agreement between the unbound fraction in plasma and the concentration in the cerebrospinal fluid. Clin. Pharmacol. Ther. 13: 196—200, 1972
- 7) Viukari, N. M, A. and Tammisto, P.: Diphenylhydantoin as an anticonvulsant: Protein binding and fluctuation of the serum and cerebrospinal fluid levels in forty mentally subnormal epileptics. J. Ment. Defic. Res. 13: 235—244, 1969
- 8) 玉井 勇: 唾液中の phenobarbital, valproic acid 濃度および唾液 pH の検討. 日児誌 83: 1089—1095, 1979
- 9) 金井 泉, 金井正光編: 臨床検査法提要. 第28版. 東京, 金原出版. 1978, pp. XVI—14
- 10) 兼子 直: 抗てんかん剤の体内濃度: 第2報 血清蛋白非結合型, 髄液内, 唾液内濃度について. 精神経誌 80: 29—42, 1978
- 11) Troupin, A. S. and Friel, P.: Anticonvulsant level in saliva, serum and cerebrospinal fluid. Epilepsia 16: 223—227, 1975
- 12) 木戸日出喜: 抗てんかん薬の髄液内, 唾液内濃度の血清内濃度に対する比率の検討 —てんかん患者における Phenytoin, Phenobarbital, Valproic Acid, Primidone 濃度について—. 精神経誌 84: 661—679, 1982



- 13) Gallagher, B. B. and Baumel, I. P.: Primidone: Absorption, distribution and excretion. In Anticonvulsant drugs, ed. by Woodbury, D. M., Penry, J. K. and Schmidt, R. P. New York, Raven Press. 1972, pp. 357—359
- 14) 鈴木喜八郎, 兼子 直, 高松幸之進: 抗てんかん剤の血清, 脳脊髄液内濃度 および血清蛋白非結合型濃度について. 弘前医学 28 : 553—564, 1976
- 15) Bochner, F., Hooper, W. D., Sutherland, J. M., Eadie, M. J. and Tyrer, J. H.: Diphenylhydantoin concentration in saliva. Arch. Neurol. 31 : 57—59, 1974
- 16) Porter, R. J. and Layzer, R. B.: Plasma albumin concentration and diphenylhydantoin binding in man. Arch. Neurol. 32 : 298—303, 1975
- 17) Lunde, P. K. M., Rane, A., Yaffe, S. J., Lund, L. and Sjöqvist, F.: Plasma protein binding of diphenylhydantoin in man. Clin. Pharmacol. Ther. 11 : 846—855, 1970
- 18) Booker, H. E. and Dracey, B.: Serum concentrations of free diphenylhydantoin and their relationship to clinical intoxication. Epilepsia 14 : 177—184, 1973
- 19) McAuliffe, J. J., Sherwin, A. L., Leppik, I. E. and Pippenger, S. E.: Salivary levels of anticonvulsants: A practical approach to drug monitoring. Neurology 27 : 409—413, 1977
- 20) Eadie, M. J.: Plasma level monitoring of anticonvulsants. Clinical Pharmacokinetics 1 : 52—66, 1976
- 21) Francesco, M., Salvatore, P., Camillo, M., Massimo, T. and Roberto, M.: Diphenylhydantoin and primidone in tears. Epilepsia 22 : 185—188, 1981
- 22) 宮本侃治, 清野昌一, 池田佳子, 秋元波留夫: 体液中抗てんかん薬の測定. 精神薬療基金研究年報 4 : 193—198, 1972
- 23) Reynolds, E. H., Mattson, R. H. and Gallagher, B. B.: Relationships between serum and cerebrospinal fluid anticonvulsant drug and folic acid concentrations in epileptic patients. Neurology 22 : 841—844, 1972
- 24) Meinardi, H.: Carbamazepine. In Antiepileptic drugs, ed. by Woodbury, D. M., Penry, J. K. and Schmidt, R. P. New York, Raven Press. 1972, pp. 487—496
- 25) Gugler, R., Schell, A., Eichelbaum, M., Fröscher, W. and Schulz, H. U.: Disposition of valproic acid in man. Europ. J. clin. Pharmacol. 12 : 125—132, 1977
- 26) Löscher, W.: Serum protein binding and pharmacokinetics of valproate in man, dog, rat and mouse. J. Pharmacol. Exp. Ther. 204 : 255—261, 1978
- 27) Eadie, M. J.: The pharmacology of anticonvulsant drugs. Clin. Exper. Neurol. 15 : 51—84, 1978
- 28) 武田明夫, 後藤 浩, 天野嘉之, 久野木和暁: 新しい抗てんかん剤 Sodium Valproate の血中及び髄液中濃度に関する臨床的研究. 脳と発達 8 : 401—408, 1976
- 29) Reidenberg, M. M., Odar-Cederlöf, I., Bahr, C., Borgå, O. and Sjöqvist, F.: Protein binding of diphenylhydantoin and desmethylinipramine in plasma from patients with poor renal function. N. Engl. J. Med. 285 : 264—267, 1971
- 30) Brodie, B. B.: Displacement of one drug by another from carrier or receptor sites. Proc. Roy. Soc. Med. 58 : 946—955, 1955
- 31) Schmidt, D. and Kopfersey, H. J.: Diphenylhydantoin, phenobarbital and primidone in saliva, plasma and cerebrospinal fluid. Epilepsia 16 : 735—741, 1975